

10/009835

PCT/JP00/03923

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

16.06.00

04 AUG 2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 6月18日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第172532号

出 願 人

Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

REC'D 04 AUG 2000

WIPO PCT

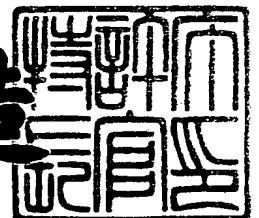
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3057399

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99118

【提出日】 平成11年 6月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/20

【発明の名称】 速崩壊性固形製剤

【請求項の数】 18

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府吹田市千里山星が丘 3 番 3 0 2 号

    【氏名】 大河内 一宏

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台 2 丁目 2 番 2 0 - 2 0 4 号

    【氏名】 小山 博義

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100073955

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100110456

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005142

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

特平 1 1 - 1 7 2 5 3 2

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】速崩壊性固形製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 a) 活性成分、 b) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$ ～ $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、 c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤。

【請求項 2】 口腔内速崩壊性固形製剤である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 錠剤である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 4】 固形製剤 100 重量部に対して、 D-マンニトールを 40～95 重量部含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 5】 固形製剤 100 重量部に対して、 崩壊剤を 0.5～15 重量部含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】 固形製剤 100 重量部に対して、 セルロース類を 0.5～40 重量部含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 7】 崩壊剤がカルメロースカルシウム、 カルボキシメチルスターチナトリウム、 クロスカルメロースナトリウムおよびクロスポビドンから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 8】 セルロース類が結晶セルロース、 粉末セルロース、 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびカルメロースから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 9】 活性成分が塩酸マニジピンである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 10】 活性成分がボグリボースである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 11】 活性成分がカンデサルタンシレキセチルである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 12】 活性成分が塩酸ピオグリタゾンである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 13】 a) 活性成分、 b) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$ ～ $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、 c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする請求項 1 記載の製剤の製造法。

【請求項 1 4】 a) 活性成分、 b - 1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  ~  $90\ \mu\text{m}$  未満の D - マンニトール、 b - 2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  ~  $300\ \mu\text{m}$  の D - マンニトール、 c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤。

【請求項 1 5】 成分 b - 1) 1 重量部に対して、成分 b - 2) を 0. 1 ~ 1 0 重量部含有する請求項 1 4 記載の製剤。

【請求項 1 6】 成分 b - 1) の平均粒子径が  $35 \sim 80\ \mu\text{m}$  である請求項 1 4 記載の固形製剤。

【請求項 1 7】 成分 b - 2) の平均粒子径が  $90 \sim 200\ \mu\text{m}$  である請求項 1 4 記載の固形製剤。

【請求項 1 8】 a) 活性成分、 b - 1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  ~  $90\ \mu\text{m}$  未満の D - マンニトール、 b - 2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  ~  $300\ \mu\text{m}$  の D - マンニトール、 c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする請求項 1 4 記載の製剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、口腔内の唾液または少量の水の存在下において速やかに崩壊する固形製剤、とりわけ口腔内崩壊性固形製剤として有用な速崩壊性固形製剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

従来より、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者あるいは小児のために、服用しやすい剤形として、口腔内で迅速に崩壊・溶解する固形製剤の開発が進められている。

例えば、国際公開番号 WO 9 3 / 1 2 7 6 9 号には、医薬物質と乳糖およびマンニトールを寒天水溶液に懸濁させ、成形ポケット等に充填後、減圧乾燥させて得られる口腔内崩壊錠が記載されている。この成型物は急速な崩壊性が得られる反面、通常の錠剤に比べると強度が弱く、割れ、カケ等が発生し易いことおよび製造に長時間を要することから生産性に劣る製造法である。

また、特開平6-218028号、特開平8-19589号には、練合した湿潤粉体を錠剤成形用の穴に充填し湿式成形後、乾燥させて錠剤を製造する方法が記載されている。得られた錠剤は多孔性で適度な空隙率を有していることから、速やかな崩壊性が得られている。しかしこの製造法は、流動性の悪い湿体を充填・圧縮するため、充填バラツキが大きいことに加え、特殊な乾燥機が必要なこともあり、工業的な生産性に劣る。

このため工業的な生産性に優れた乾式打錠法による口腔内崩壊錠の製造についても報告されている。

例えば、国際公開番号WO95/20380には、成形性の高い糖類に成形性の低い糖類を組み合わせた乾式打錠法による口腔内崩壊錠の製造法が記載されている。

また、国際公開番号WO98/02185には、賦形剤と糖アルコールであるエリスリトールを組み合わせ、乾式あるいは湿式造粒した顆粒を用いた乾式打錠法による口腔内崩壊錠の製法が記載されている。

さらに、国際公開番号WO97/47287には、平均粒子径 $30\mu\text{m}$ 以下の糖または糖アルコールと活性成分および崩壊剤を組み合わせ、口腔内で速やかに崩壊する錠剤の製造法が記載されている。これに記載されている製造法によれば、D-マンニトールや乳糖等の糖または糖アルコールを微粉碎したのち、崩壊剤等を加えて圧縮成形した成型物には、速やかな崩壊性が得られるが、粉碎前の粗い糖（乳糖，平均粒子径 $80\mu\text{m}$ ）あるいは糖アルコール（D-マンニトール，平均粒子径 $60\mu\text{m}$ ）を用いた成型物の場合、低い打錠圧では成形が困難であり、高い打錠圧で成形しても十分な機械的硬度が得られていない。

また、D-マンニトールは圧縮成形を受けた場合、臼壁面との間で極めて高い摩擦（バインディング）を生ずることが知られている。さらに、微粉碎を行うことは、臼壁面との摩擦を助長するばかりでなく、錠剤製造時の流動性低下といったハンドリング面からも好ましくない（第14回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集p.115(1997)、Handbook of Pharmaceutical Excipients 2nd Ed. P.294(1994),The Pharmaceutical Press)。

【 0 0 0 3 】

【 発明が解決しようとする課題 】

本発明者らは、特殊な製剤技術を必要とすることなく、一般的な設備で工業的な生産が可能な口腔内崩壊錠について検討を行った。

その結果、活性成分に比較的粗い D-マンニトール、崩壊剤およびセルロース類を組み合わせることにより、低い乾式の圧縮圧でも実用上問題ない硬度を有し、かつ速やかな崩壊性と製造性に問題のない口腔内崩壊錠が得られることを見出し、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

【 0 0 0 4 】

【 課題を解決するための手段 】

すなわち、本発明は、

- (1) a) 活性成分、b) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  ~  $300\ \mu\text{m}$  ( $30\ \mu\text{m}$  以上  $300\ \mu\text{m}$  以下) の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤；
- (2) 口腔内速崩壊性固形製剤である前記 (1) 記載の製剤；
- (3) 錠剤である前記 (1) 記載の製剤；
- (4) 固形製剤 100 重量部に対して、D-マンニトールを 40 ~ 95 重量部含有する前記 (1) 記載の製剤；
- (5) 固形製剤 100 重量部に対して、崩壊剤を 0.5 ~ 15 重量部含有する前記 (1) 記載の製剤；
- (6) 固形製剤 100 重量部に対して、セルロース類を 0.5 ~ 40 重量部含有する前記 (1) 記載の製剤；
- (7) 崩壊剤がカルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびクロスポビドンから選ばれる 1 種又は 2 種以上である前記 (1) 記載の製剤；
- (8) セルロース類が結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびカルメロースから選ばれる 1 種又は 2 種以上である前記 (1) 記載の製剤；
- (9) 活性成分が塩酸マニジピンである前記 (1) 記載の製剤；

- (1 0) 活性成分がボグリボースである前記 (1) 記載の製剤；
- (1 1) 活性成分がカンデサルタンシレキセチルである前記 (1) 記載の製剤；
- (1 2) 活性成分が塩酸ピオグリタゾンである前記 (1) 記載の製剤；
- (1 3) a) 活性成分、b) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$  ( $30\ \mu\text{m}$  以上  $300\ \mu\text{m}$  以下) の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする前記 (1) 記載の製剤の製造法；
- (1 4) a) 活性成分、b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m} \sim 90\ \mu\text{m}$  未満 ( $30\ \mu\text{m}$  以上  $90\ \mu\text{m}$  未満) の D-マンニトール、b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$  ( $90\ \mu\text{m}$  以上  $300\ \mu\text{m}$  以下) の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤；
- (1 5) 成分 b-1) 1 重量部に対して、成分 b-2) を 0.1 ~ 10 重量部含有する前記 (1 4) 記載の製剤；
- (1 6) 成分 b-1) の平均粒子径が  $35 \sim 80\ \mu\text{m}$  ( $35\ \mu\text{m}$  以上  $80\ \mu\text{m}$  以下) である前記 (1 4) 記載の固形製剤；
- (1 7) 成分 b-2) の平均粒子径が  $90 \sim 200\ \mu\text{m}$  ( $90\ \mu\text{m}$  以上  $200\ \mu\text{m}$  以下) である前記 (1 4) 記載の固形製剤；
- (1 8) a) 活性成分、b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m} \sim 90\ \mu\text{m}$  未満 ( $30\ \mu\text{m}$  以上  $90\ \mu\text{m}$  未満) の D-マンニトール、b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$  ( $90\ \mu\text{m}$  以上  $300\ \mu\text{m}$  以下) の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする前記 (1 4) 記載の製剤の製造法；などに関する。

#### 【0005】

本発明で用いられる活性成分としては、固形状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよく、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、脳循環改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、アレルギー用薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症用剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病用



剤、骨粗しょう症用剤、抗リウマチ薬、骨格筋弛緩薬、鎮けい剤、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

滋養強壮保健薬には、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- $\alpha$ -トコフェロールなど）、ビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB2（酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB12（酢酸ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミンなど）のビタミン、カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル、タンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが含まれる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。

向精神薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。

抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが例示される。

抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、塩酸マプロチリン、アンフェタミンなどが例示される。

催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが例示される。

鎮痙薬には、例えば臭化水素酸スコポラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ババペリンなどが含まれる。

中枢神経作用薬としては、例えばシチコリンなどが例示される。

脳代謝改善剤としては、例えば塩酸メクロフェニキセートなどが挙げられる。

脳循環改善剤としては、例えばビンボセチンなどが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。

交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

胃腸薬には、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼ A P 3、リパーゼ A P、ケイヒ油などの健胃消化剤、塩化ベルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが含まれる。

制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

抗潰瘍剤としては、例えばランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。

鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。

呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタモールなどが挙げられる。

アレルギー用薬としては、アンレキサノクス、セラトロダストなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが例示される。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが含まれる。

利尿薬としては、例えばイソソルピド、フロセミドなどが挙げられる。

血圧降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、カプトプリル、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタンシレキセチル、メチルドパなどが挙げられる。

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。

末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。

高脂血症用剤としては、例えばセリバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウムなどが挙げられる。

利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピプトンなどが挙げられる。

抗生物質には、例えばセファレキシン、セファクロル、アモキシシリン、塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアムヘキセチル、セファドロキシル、セフィキシム、セフジトレンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフポドキシミプロキセチルなどのセフェム系、アンピシリン、シクラシン、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤、カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系、ペネム系及びカルバペネム系抗生物質などが挙げられる。

化学療法剤としては、例えばスルファメチゾールなどが挙げられる。

糖尿病用剤としては、例えばトルブタミド、ボグリボース、塩酸ピオグリタゾン、グリベンクラミド、トログリダゾンなどが挙げられる。

骨粗しょう症用剤としては、例えばイブリフラボンなどが挙げられる。

骨格筋弛緩薬としては、メトカルバモールなどが挙げられる。

鎮けい剤としては、塩酸メクリジン、ジメンヒドリナートなどが挙げられる。

抗リウマチ薬としては、メソトレキセート、ブシラミンなどが挙げられる。

ホルモン剤としては、例えばリオチロニンナトリウム、リン酸デキメタゾンナトリウム、プレドニゾン、オキシンドロン、酢酸リユープロレリンなどが挙げられる。

アルカロイド系麻薬として、アヘン、塩酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

サルファ剤としては、例えばスルフィソミジン、スルファメチゾールなどが挙

げられる。

痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。

血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールが挙げられる。

抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。

なかでも、活性成分としては、塩酸マニジピン、ボグリボース、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ピオグリタゾンなど、とりわけ塩酸マニジピンが好ましく用いられる。

活性成分は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また活性成分の苦味のマスキングを目的として処理したものをを用いてもよい。

上記した活性成分の使用量は、活性成分の種類・投与量により異なるが、例えば、本発明の固形医薬製剤 1 0 0 重量部に対して 0. 0 1 ~ 4 0 重量部、好ましくは 0. 0 1 から 2 0 重量部である。

#### 【0 0 0 6】

本発明に用いるD-マンニトールの平均粒子径は、3 0 ~ 3 0 0  $\mu$  m (例えば、レーザー回折式粒度分布測定装置、SYMPATEC社: HELOS & RODOSなどにより測定) であり、好ましくは平均粒子径が3 0  $\mu$  mを越えるD-マンニトールであり、平均粒子径が3 1  $\mu$  m以上のD-マンニトールがより好ましく、とりわけ、平均粒子径が3 5 ~ 2 0 0  $\mu$  mのD-マンニトールが好ましく用いられる。このような粒子径のD-マンニトールは、市販品(東和化成(株)のマンニットSおよびマリンクリスタル、メルク社の1.05980、セルスタージャパンのMannidex)として入手することができる。

また、成形物の強度を大きくするために平均粒子径3 0 ~ 9 0  $\mu$  m未満のD-マンニトールと製造時の流動性を向上させるために平均粒子径が9 0  $\mu$  m ~ 3 0 0  $\mu$  mのD-マンニトールを組み合わせ用いても良い。また、平均粒子径3 0 ~ 9 0  $\mu$  m未満(好ましくは平均粒子径3 5 ~ 8 0  $\mu$  m)の細かいD-マンニトールと平均粒子径9 0  $\mu$  m ~ 3 0 0  $\mu$  m(好ましくは平均粒子径9 0 ~ 2 0 0  $\mu$  m)の粗いD-マンニトールとを組み合わせ用いる場合、細かいD-マンニトー

ル 1 重量部に対して、通常、粗い D-マンニトールを 0. 1 ~ 1 0 重量部を、好ましくは 0. 2 ~ 5 重量部用いるのがよい。

D-マンニトールの使用量としては、固形医薬製剤 1 0 0 重量部に対して 4 0 ~ 9 5 重量部、好ましくは 5 0 ~ 9 0 重量部である。

【 0 0 0 7 】

崩壊剤としては、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等が用いられ、その使用量は、固形医薬製剤 1 0 0 重量部に対して 0. 5 ~ 1 5 重量部、好ましくは 1 ~ 1 0 重量部である。

崩壊剤の具体例としては、例えばクロスポビドン [ I S P Inc. (米国) , B A S F (ドイツ) 製]、クロスカルメロースナトリウム ( F M C - 旭化成 )、カルメロースカルシウム (五徳薬品) やカルボキシメチルスターチナトリウム (松谷化学 (株)、木村産業 (株) など) などが挙げられる。

該クロスポビドンは、1-エテニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称される架橋された重合物であればいずれでもよく、通常分子量 1,000,000 以上のクロスポビドンが用いられる。市販品として入手可能なクロスポビドンの具体例としては、例えばクロス-リンクト (架橋) ポビドン、コリドン C L [ B A S F (ドイツ) 製]、ポリプラスドン X L, X L - 1 0, I N F - 1 0 [ I S P Inc. (米国) 製] などが挙げられる。

セルロース類としては、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース等が用いられ、その使用量は、固形医薬製剤 1 0 0 重量部に対して 0. 5 ~ 4 0 重量部、好ましくは 1 ~ 2 0 重量部である。

結晶セルロースの具体例としては、例えばセオラス K G 8 0 1、アビセル P H 1 0 1, P H 1 0 2, P H 3 0 1, P H 3 0 2, P H - F 2 0、アビセル R C - A 5 9 1 N F (いずれも旭化成 (株) 製) 等が挙げられ、微結晶セルロースと呼ばれているものも含まれる。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの具体例としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース L H 1 1, L H 2 1, L H 3 1, L H 2 2, L H 3 2, L

H 2 O, L H 3 O, L H 3 2, L H 3 3 (いずれも信越化学 (株) 製) 等のヒドロキシプロポキシル基含量が 5 ~ 1 6 重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。これらは市販品として入手が可能である。あるいは公知の方法、例えば特公昭 5 7 - 5 3 1 0 0 に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

また、活性成分、崩壊剤類およびセルロース類については、それぞれの中で 1 種類または 2 種類以上を組み合わせ用いてもよい。

#### 【 0 0 0 8 】

その他、本発明の製剤は、発明の効果に支障のない限り、賦形剤としてのトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類や一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を適量含んでもよい。このような添加剤として、例えば賦形剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、p H 調整剤、界面活性剤などが挙げられる。

#### 【 0 0 0 9 】

賦形剤としては、D - マンニトール以外の糖として、乳糖、果糖、蔗糖などが挙げられる。糖アルコールとしてエリスリトール、キシリトール、マルチトールなどが挙げられる。また、無機の賦形剤として、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。

酸味剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

香料としては、例えばレモン油、オレンジ油、メントールなどが挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、

ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

安定化剤としては、エデト酸ナトリウム、トコフェロール、シクロデキストリン等が挙げられる。

pH 調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、硬化油、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールなどが挙げられる。

これらに用いられる粒子径については特に制限がないが、口腔内でのザラツキ感を生じにくい粒子径  $500\ \mu\text{m}$  以下が好ましい。また、これらの賦形剤は、いずれか 1 種類を用いてもよいし、2 種以上を組み合わせ用いてもよい。

また、本発明の固形製剤を製造する際に、細粒状の核を用いてもよく、このような核を活性成分、添加剤などで被覆した後、さらに味・臭気のマスキング、腸溶性化または徐放化などを目的として、公知の方法によってコーティングして用いてもよい。

本発明の固形製剤は、例えば、a) 活性成分、b) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  ~  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する混合物を圧縮成形することにより、あるいは、a) 活性成分、b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  ~  $90\ \mu\text{m}$  未満の D-マンニトール、b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  ~  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する混合物を圧縮成形することにより、製造することができる。

また、2 つの群に分けて製造する方法としては、例えば、

① a) 活性成分、b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  から  $90\ \mu\text{m}$  未満の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する群と b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する群を混合し、必要に応じ、流動化剤、滑沢剤、甘味剤などを適当

量混合し、圧縮成形する。

② a) 活性成分、b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  から  $90\ \mu\text{m}$  未満の D-マンニトールおよび c) 崩壊剤を含有する群と b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する群を混合し、必要に応じ、セルロース類、流動化剤、滑沢剤、甘味剤などを適当量混合し、圧縮成形する。

③ a) 活性成分、b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  から  $90\ \mu\text{m}$  未満の D-マンニトール、b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトールおよび c) 崩壊剤、さらに所望により d) セルロース類を含有する群と b-1) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  から  $90\ \mu\text{m}$  未満の D-マンニトール、b-2) 平均粒子径が  $90\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有する群を混合し、必要に応じ、セルロース類、流動化剤、滑沢剤、甘味剤などを適当量混合し、圧縮成形する。

#### 【0010】

具体的な製造法としては、活性成分と製剤原料を適当な混合機で混合した後、直接打錠して製造する方法などが挙げられる。また、スラッグ法あるいはローラーコンパクター法により、乾式で圧縮し造粒する方法や、必要により結合剤を分散あるいは溶解させた水、アセトン、エチルアルコール、プロピルアルコールあるいはこれらの混液を用いて、湿式造粒法により錠剤用顆粒を製造する方法、さらには2つ以上の別群に分けて錠剤用顆粒を製造する方法などを用いてもよい。錠剤用顆粒から錠剤を製造する際には必要に応じ、セルロース類、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、香料、甘味剤などを混合してもよい。

#### 【0011】

錠剤は、例えば単発錠剤機、ロータリー式打錠機などが用いて成型される。打錠の際の圧力は、通常  $0.5\sim 3\text{ton}/\text{cm}^2$  である。本発明の固形製剤の形状は特に制限されないが、丸形、キャプレット形、ドーナツ形、オブロング形等の形状および積層錠、有核錠などであってもよく、さらにはコーティングによって被覆をすることもできる。また、識別性のためのマーク、文字さらには分割用の割線を付すこともある。



【 0 0 1 2 】

【発明の効果】

かくして得られる本発明の速崩壊性固形製剤、好ましくは口腔内速崩壊性固形製剤、さらに好ましくは口腔内速崩壊性錠剤は口腔内での速やかな崩壊性を示し、適度な製剤強度を示す。また、優れた製造性を示す。

すなわち、本発明の口腔内崩壊型錠剤の口溶け時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で錠剤が完全に崩壊するまでの時間）は、錠剤の大きさおよび厚みによっても異なるが、通常 5 ～ 9 0 秒、好ましくは 5 ～ 6 0 秒程度である。また、硬度（錠剤硬度計による測定値）は、通常 1 . 5 ～ 2 0 k g、好ましくは 1 . 5 ～ 1 5 k g 程度である。

従って、本発明の口腔内崩壊型錠剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児用の服用しやすい錠剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、医薬成分を含有する従来の医薬製剤と同様に種々の病気の治療、予防に用いることができ、長期間の保存、安定性にも優れている。

なお、この製剤は口腔内で崩壊させることなく服用することや、水と一緒に服用することもできる。

【 0 0 1 3 】

【発明の実施の形態】

以下、実施例と比較例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【 0 0 1 4 】

【実施例】

実施例及び比較例で得られた錠剤は下記試験法によって、錠剤硬度および口腔内崩壊時間を測定した。また、錠剤製造時の流動性、バインディング性の有無と杵表面への粉末付着の観察を行い製造性の評価も行った。

（１）硬度試験

錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いて測定した。試験は 5 錠または 1 0 錠で行い、その平均値を示す。

（２）口腔内崩壊時間

錠剤が口腔内の唾液のみで崩壊するまでの時間を健康な成人男子3名（35才、49才、51才）により測定した。

【0015】

#### 実施例 1

塩酸マニジピン40g、D-マンニトール（東和化成：マンニットS、平均粒子径 $130\mu\text{m}$ ）303.4g、結晶セルロース（旭化成）50g、トウモロコシデンプン（日本コーンスターチ）50gおよび軽質無水ケイ酸（ワイケイエフ）1gを流動造粒乾燥機（パウレック社、LAB-1型）に仕込み、D-マンニトール18gおよび黄色三二酸化鉄（Anstead）0.6gを含む精製水139gを噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。

造粒物347gにクロスポビドン（ISP）25g、軽質無水ケイ酸1g、ステアリン酸マグネシウム（太平化学）10g、アスパルテーム（味の素）1gを加え、混合末を得た。

この混合末を1錠当たり250mgで打錠した（菊水製作所、コレクト12HUK、錠剤サイズ9.5mm $\phi$ 、圧縮圧1トン/cm<sup>2</sup>）。

【0016】

#### 実施例 2

塩酸マニジピン180g、D-マンニトール495g（メルク社：1.05980、平均粒子径 $45\mu\text{m}$ ）、トウモロコシデンプン225g、結晶セルロース112.5g、軽質無水ケイ酸2g、クロスポビドン56.3gを流動造粒乾燥機（パウレック社、FD-3SN型）に仕込み、D-マンニトール42.8gおよび黄色三二酸化鉄1.4gを含む精製水540gを噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物Aを得た。

一方、D-マンニトール（東和化成：マンニットS）872.1g、結晶セルロース112.5gおよびクロスポビドン56.3gを流動造粒乾燥機（パウレック社、FD-3SN型）に仕込み、D-マンニトール36.2gおよび黄色三二酸化鉄1.4gを含む精製水540gを噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物Bを得た。

造粒物A1003g、造粒物B971g、軽質無水ケイ酸6.3g、アスパル

チーム 4. 1 g、ステアリン酸マグネシウム 41 g を混合した。

この混合末を 1 錠当たり 250 mg で打錠した（菊水製作所，コレクト 12 H UK、錠剤サイズ 9.5 mm  $\phi$ 、圧縮圧 0.5 トン，1 トンおよび 2 トン/cm<sup>2</sup>）。

【0017】

### 実施例 3

塩酸マニジピン 90 g、D-マンニトール 416 g（メルク社：1.05980，平均粒子径 45  $\mu$ m）、トウモロコシデンプン 189 g、結晶セルロース 94.5 g、軽質無水ケイ酸 1.7 g、クロスポビドン 47.3 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，FD-3 SN 型）に仕込み、D-マンニトール 33.5 g および黄色三二酸化鉄 0.4 g を含む精製水 423 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物 C を得た。

一方、D-マンニトール（東和化成：マンニット S）796 g、結晶セルロース 96.5 g およびクロスポビドン 47.3 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，FD-3 SN 型）に仕込み、D-マンニトール 32.1 g および黄色三二酸化鉄 0.4 g を含む精製水 540 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物 D を得た。

造粒物 C 760 g、造粒物 D 845 g、軽質無水ケイ酸 5.1 g、アスパルテーム 3.9 g、ステアリン酸マグネシウム 33 g を混合した。

この混合末を 1 錠当たり 210 mg で打錠した（菊水製作所，コレクト 12 H UK、錠剤サイズ 9.0 mm  $\phi$ 、圧縮圧，1 トン/cm<sup>2</sup>）。

【0018】

### 実施例 4

塩酸マニジピン 80 g、D-マンニトール 220 g（メルク社：1.05980，平均粒子径 45  $\mu$ m）、トウモロコシデンプン 100 g、軽質無水ケイ酸 1.2 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-1 型）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達）6 g および黄色三二酸化鉄 0.4 g を含む精製水 200 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物 E を得た。

一方、D-マンニトール（東和化成：マンニット S）400.5 g および結晶

セルロース 100 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-1 型）に仕込み、D-マンニトール 16.1 g および黄色三二酸化鉄 0.8 g を含む精製水 180 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物 F を得た。

造粒物 E 203.8 g、造粒物 F 258.8 g、クロスボビドン 25 g、軽質無水ケイ酸 1.4 g、アスパルテーム 1 g およびステアリン酸マグネシウム 10 g を混合した。

この混合末を 1 錠当たり 250 mg で打錠した（菊水製作所，コレクト 12 H UK、錠剤サイズ 9.5 mm  $\phi$ 、圧縮圧 1 トン/cm<sup>2</sup>）。

【0019】

#### 実施例 5

D-マンニトール（東和化成：マンニット S）289 g、結晶セルロース 40 g、トウモロコシデンプン 40 g および軽質無水ケイ酸 1.2 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-1 型）に仕込み、ボグリボースを 0.4 g、食用黄色 5 号 10 mg を含む精製水 120 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。

造粒物 296 g にクロスボビドン 16 g、軽質無水ケイ酸 0.32 g、ステアリン酸マグネシウム 6.4 g、アスパルテーム 0.96 g を加え、混合末を得た。

この混合末を 1 錠当たり 200 mg で打錠した（菊水製作所，コレクト 12 H UK、錠剤サイズ 9.0 mm  $\phi$ 、圧縮圧 1 トン/cm<sup>2</sup>）。

【0020】

#### 実施例 6

カンデサルタンシレキセチル 16 g、マンニトール（東和化成：マンニット S）273 g、結晶セルロース 40 g、トウモロコシデンプン 40 g および軽質無水ケイ酸 1.2 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-1 型）に仕込み、精製水 120 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。

造粒物 296 g にクロスボビドン 16 g、軽質無水ケイ酸 0.32 g、ステアリン酸マグネシウム 6.4 g、アスパルテーム 0.96 g を加え、混合末を得た。

この混合末を 1錠当たり 200mg で打錠した（菊水製作所，コレクト 12H UK、錠剤サイズ 9.0mm $\phi$ 、圧縮圧 1トン/cm<sup>2</sup>）。

【0021】

#### 実施例 7

塩酸ピオグリタゾン 660mg、D-マンニトール（東和化成：マンニット S）2670mg、結晶セルロース 500mg、トウモロコシデンプン 500mg、クロスポビドン 500mg および軽質無水ケイ酸 20mg、ステアリン酸マグネシウム 100mg、アスパルテーム 50mg を錠剤瓶で混合した。

この混合末を 1錠当たり 250mg で打錠した（島津製作所，万能試験機 UH-10A、錠剤サイズ 9.5mm $\phi$ 、圧縮圧 1トン/cm<sup>2</sup>）。

【0022】

#### 比較例 1

実施例 1 の D-マンニトールを平均粒子径 21 $\mu$ m の D-マンニトール（メルク社：1.05988）に置き換え、実施例 1 と同様の条件で錠剤を製造した。

【0023】

#### 比較例 2

実施例 5 の D-マンニトールを平均粒子径 21 $\mu$ m の D-マンニトール（メルク社：1.05988）に置き換え、実施例 5 と同様の条件で錠剤を製造した。

【0024】

実施例及び比較例で得られた錠剤を上記試験法によって、錠剤硬度および口腔内崩壊時間を測定した結果、ならびに、錠剤製造時の流動性、バインディング性の有無と杵表面への粉末付着を観察し、製造性の評価を行った結果を表 1 に示す。

【表1】

錠剤の製造性および錠剤の硬度および口腔内崩壊時間

	打錠圧 (ton/cm <sup>2</sup> )	打錠時の 流動性	バインディング性	杵付着性	硬度 (kg)	口腔内崩壊 時間 (秒)
実施例 1	1	良好	なし	なし	3.8	2 5
実施例 2	0. 5	良好	なし	なし	1. 7	1 7
	1	良好	なし	なし	4. 0	1 6
	2	良好	なし	なし	5. 1	2 0
実施例 3	1	良好	なし	なし	2. 4	1 7
実施例 4	1	良好	なし	なし	2. 6	2 4
実施例 5	1	良好	なし	なし	2. 7	1 9
実施例 6	1	良好	なし	なし	2. 7	1 3
比較例 1	1	不十分	あり	あり	5. 0	2 6
比較例 2	1	不十分	あり	あり	3. 4	2 1

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 速崩壊性固形製剤を提供する。

【解決手段】 a) 活性成分、 b) 平均粒子径が  $30\ \mu\text{m}$  から  $300\ \mu\text{m}$  の D-マンニトール、 c) 崩壊剤および d) セルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社